

На правах рукописи

МОСТОВАЯ ОЛЬГА АЛЕКСАНДРОВНА

**Р- И С-ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ НЕНАСЫЩЕННЫХ
ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**

02.00.08- химия элементоорганических соединений

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Казань-2004

Работа выполнена на кафедре высокомолекулярных и элементоорганических соединений химического института им. А.М. Бутлерова государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Казанский государственный университет им. В.И. Ульянова-Ленина"

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Хусаинова Наркис Габбасовна

Официальные оппоненты доктор химических наук, профессор
Пудовик Михаил Аркадьевич

кандидат химических наук
Сахибуллина Виктория Григорьевна

Ведущая организация: Казанский государственный
технологический университет
им. С.М. Кирова

Защита состоится « » декабря 2004 г. в 14 ч. на заседании диссертационного Совета К 212.081.04 по химическим наукам Казанского государственного университета по адресу: ул. Кремлевская 18, КГУ, Бутлеровская аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке им. Н.И. Лобачевского Казанского государственного университета.

Отзывы на автореферат просим направлять по адресу:
420008, г. Казань, ул. Кремлевская 18, КГУ, Научная часть.

Автореферат разослан « » ноября 2004 г.

Ученый секретарь Совета,
кандидат химических наук

Л.Г. Шайдарова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Развитие методов синтеза полифункционализированных соединений является одним из наиболее интенсивно развивающихся и перспективных направлений современной химии. Синтез и исследование этих соединений способствуют развитию теоретических представлений в органической и элементоорганической химии, касающихся фундаментальных проблем взаимосвязи «структура – свойства», строения и реакционной способности, региохимии процессов. Вместе с тем, среди таких соединений обнаружены практически важные вещества – пестициды, лекарственные препараты, присадки к маслам, комплексообразователи и т.д.

Изучение превращений высоко реакционноспособных ненасыщенных соединений четырёхкоординированного фосфора (алленов, алкенов, алкинов) и стабильных производных двухкоординированного фосфора, содержащих $P=C$ кратную связь, открывает широкие возможности для создания простых и удобных путей направленного синтеза новых типов функционально замещённых гетероциклических и ациклических молекул.

Повышенная реакционная способность винильных, алленовых и ацетиленовых производных кислот четырёхкоординированного фосфора предопределяет возможность получения C-функционализированных фосфорорганических соединений (ФОС) ациклической структуры, потенциально биологически активных, на основе ранее не изученных реакций присоединения бифункциональных нуклеофилов по π -связям непредельных субстратов. Особый интерес приобретает изучение реакций бифункциональных нуклеофилов со стабильными гетероциклическими соединениями фосфора низкой координации, содержащими кратную связь $\lambda^3\sigma^2 P=C$, в связи с неформальной аналогией её со связью $C=C$, отличающейся однако определённой спецификой реагирования, обусловленной наличием неподелённой электронной пары, локализованной на атоме P^{II} . Эти исследования могут способствовать расширению теоретических представлений в элементоорганической химии, касающихся фундаментальной проблемы двойственной реакционной способности соединений двухкоординированного фосфора, и позволяют разработать новые пути синтеза P-функционализированных гетероциклических фосфорорганических молекул.

В этой связи разработка и развитие методов синтеза новых функционализированных ФОС на основе реакций присоединения бифункциональных нуклеофильных реагентов по $C=C$ и $\lambda^3\sigma^2 P=C$ связям ненасыщенных фосфорорганических субстратов является актуальной и практически важной задачей.

Целью работы является синтез на основе ненасыщенных производных фосфора различной координации новых P- и C-функционализированных ациклических и гетероциклических фосфорорганических соединений, перспективных для использования их в качестве биологически активных веществ, изучение их строения и превращений.

Научная новизна работы состоит в следующем.

- На основе реакций присоединения бифункциональных реагентов к ненасыщенным фосфорилированным соединениям синтезирован широкий круг новых потенциально биологически активных функционализированных фосфорорганических алканов и алкенов.

- Впервые проведено изучение реакций винил-, алленил- и пропинилфосфонатов с 1,2-этандитиолом. Установлено, что непредельные субстраты легко присоединяют дитиол с образованием аддуктов состава 1:1 и 2:1 с ориентацией тииорганильной

группы к β -углероду кратной связи, активированной фосфорильной группой. Аддукт состава 2:1 представляет собой молекулу, состоящую из двух фосфорилбутеновых группировок, симметрично связанных между собой дитиоэтановым мостиком.

● Впервые изучены реакции винил-, алленил- и пропинилфосфонатов с 2-меркаптоэтанолом. Показано, что $\pi_{1,2}$ -связь непредельных производных кислот четырёхкоординированного фосфора подвергается региоселективной атаке только сульфгидрильной группой меркаптоэтанола. На основе этих реакций разработан простой и эффективный метод синтеза новых соединений, функционализированных β -гидрокситиоэтильной и фосфорильной группами.

● Впервые изучено взаимодействие винил- и алленилфосфонатов с 2-аминоэтанолом. Показано, что реакции протекают с первоначальной ориентацией аминокислотной группы к β -углеродному атому кратной связи, активированной фосфорильной группой. Далее образовавшиеся аддукты подвергаются изомерным превращениям.

● Впервые изучены реакции О,О-диалкил-S-триметилсилилдитиофосфатов с винил- и алленилфосфонатами. Показано, что взаимодействие протекает с сохранением $C=C$ кратных связей непредельного реагента.

● Показано, что взаимодействие 2Н-1,2,3-диазафосфолов и 2,3-бутандиола происходит как нуклеофильное 1,2-присоединение диола по $P=C$ связи с региоселективной атакой оксиорганильной группы на атом двухкоординированного фосфора. Впервые установлено, что образующиеся при этом и находящиеся в таутомерном равновесии несимметричный гидроспирофосфоран и диазафосфолен, содержащий у атома P^{III} OR-группу, нестабильны и подвергаются дальнейшей трансформации с отщеплением ацетилгидразона ацетона.

● Впервые исследованы реакции 2Н-1,2,3-диазафосфолов с 2-меркаптоэтанолом. Установлено, что меркаптоэтанол атакует $\lambda^3\sigma^2$ $P=C$ связь диазафосола и гидроксильной, и сульфгидрильной группами в отличие от хемоселективного присоединения его к $C=C$ связи винил-, алленил- и пропинилфосфонатов только «сульфгидрильным концом».

● Проведено испытание ряда полученных соединений на биологическую активность. Обнаружено селективное афидицидное действие аддуктов алленилфосфоната и 1,2-этандитиола. Ряд впервые полученных β -аминофосфонатов и продуктов присоединения меркаптоэтанола к винил- и 3,3-диметилалленилфосфонатам обладает бактерицидной активностью по отношению к кишечной и синегнойной палочкам и штаммам золотистого стафилококка.

Практическая значимость работы. Разработаны удобные методы синтеза функционализированных ФОС на основе реакций присоединения бифункциональных нуклеофилов к ненасыщенным производным фосфора. Полученные новые функционализированные соединения перспективны как биологически активные вещества.

Апробация работы. Результаты работы докладывались и обсуждались на 13-ой Международной конференции по химии соединений фосфора (ИССРС-ХІІІ, г. С.-Петербург, 2002 г.), XX Международном симпозиуме по органической химии серы (г. Флагстаф, США, 2002 г.), Международной конференции "Новые подходы в координационной и металлоорганической химии. Взгляд из 21-ого века" (г. Нижний Новгород, 2002 г.), 3-ей Молодёжной школе-конференции по органическому синтезу (YSCOS-3) "Органический синтез в новом веке", (г. С.-Петербург, 2002 г.), 13-ом Европейском симпозиуме по органической химии (г. Цавтат-Дубровник, Хорватия, 2003

г.), Международной конференции "Современные тенденции в металлоорганической и каталитической химии" (г. Москва, 2003 г.), III Научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов НОЦ КГУ «Материалы и технологии XXI века» (г. Казань, 2003 г.), XVII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии. (г. Казань, 2003 г.), Молодёжной научной школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии» (г. Новосибирск, 2003 г.), Международной конференции "Современные тенденции в элементоорганической и полимерной химии" (г. Москва, 2004 г.), 16-ой Международной конференции по химии фосфора (ICPS - 2004, г. Бирмингем, Великобритания, 2004 г.), IV Научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов НОЦ КГУ «Материалы и технологии XXI века» (г. Казань, 2004 г.) и итоговой научной конференции КГУ (г. Казань, 2004 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 16 работ, в том числе 4 статьи и тезисы 12 докладов на научных конференциях.

Структура и объём работы. Диссертация состоит из введения, трёх глав и выводов. Каждая из первых двух глав содержит краткие литературные сведения, необходимые для обсуждения результатов собственных исследований. Третья глава содержит описание проведённых экспериментов и физико-химические характеристики продуктов. Работа изложена на 131 странице, включая 7 таблиц, 20 рисунков и библиографию из 103 ссылок.

В ходе работы использовались современные физико-химические методы исследования: ИК, ЯМР ^1H , ^{31}P , ^{13}C спектроскопия, масс-спектрометрия, рентгено-структурный анализ. Работа выполнена на кафедре высокомолекулярных и элементоорганических соединений Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского Государственного Университета, является частью исследований по основному научному направлению химического факультета «Строение и реакционная способность органических, элементоорганических и координационных соединений» и проведена в соответствии с госбюджетной темой Минобразования РФ «Теоретическое и экспериментальное исследование взаимосвязи структуры и реакционной способности органических соединений фосфора различной координации, а также производных других непереходных элементов и разработка на его основе эффективных методов синтеза новых типов веществ (рег. № 01200106137)». Исследования проводились при поддержке грантов «Университеты России» № УР.05.01.040, УР.05.01.009; программы поддержки ведущих научных школ (НШ–750.2003.3), совместного гранта CRDF и Минобразования РФ «Basic Research and Higher Education» (REC-007).

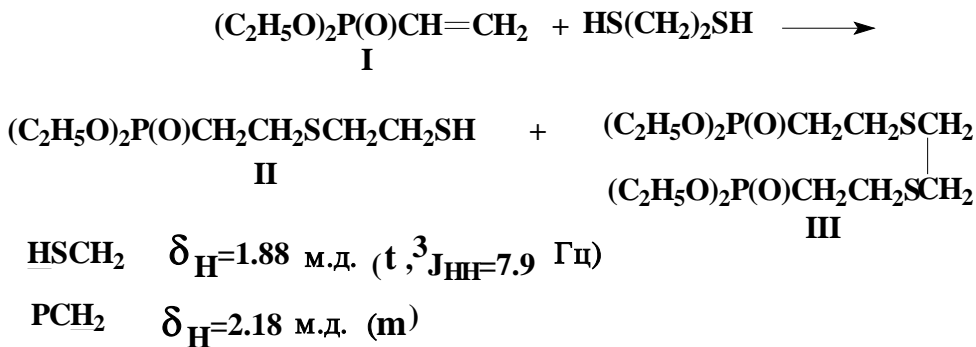
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Реакции ненасыщенных производных четырёхкоординированного фосфора с бифункциональными нуклеофильными реагентами.

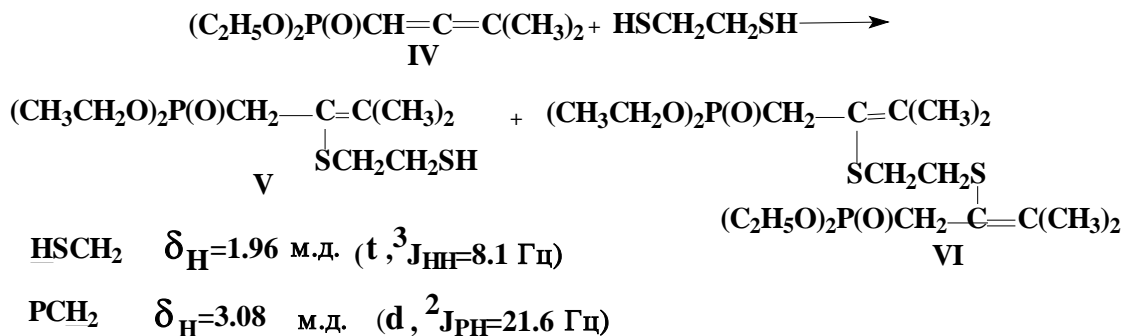
Несмотря на то, что в настоящее время накоплен обширный материал по синтезу и строению непредельных производных кислот четырёхкоординированного фосфора, остаются нерешёнными многие вопросы, связанные с их реакционной способностью. Так, практически не исследованы реакции фосфорилированных алленов, алкенов и ацетиленов с бифункциональными нуклеофильными реагентами.

С целью получения функционализированных тиоорганической группой ФОС с потенциальной биологической активностью нами изучено взаимодействие винилфосфоната (I) с этандитиолом. Комплексное исследование структуры и состава

продуктов методами ЯМР ^1H , ^{31}P , ИК- и масс-спектроскопии свидетельствует об образовании двух продуктов присоединения состава 1:1 и 2:1 с ориентацией тиоорганильной группы на β -углеродный атом винилфосфоната в соответствии с поляризацией кратной связи. При этом продукт (III) состава 2:1 представляет собой симметричную бисфосфорильную структуру с мостиковой дитиоэтановой группировкой.

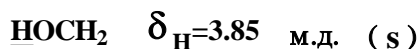
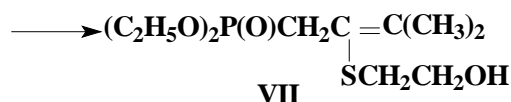
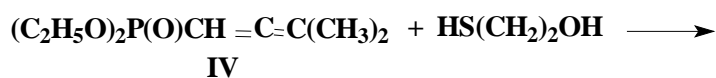


Алленилфосфонат (IV) реагирует с дитиолом также с образованием двух аддуктов состава 1:1 и 2:1. При этом атака сульфгидрильной группой центрального атома углерода кумуленовой системы находится в соответствии с ранее полученными результатами присоединения протонсодержащих нуклеофилов к фосфорилированным алленам.

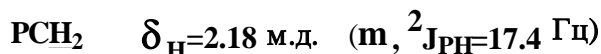
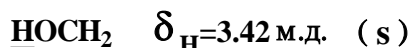
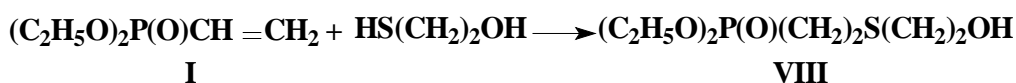


Таким образом, реакции винил- и алленилфосфонатов с этандитиолом позволяют удобно и просто получать функционализированные ФОС, содержащие β-меркаптотиоорганильную группу или дитиоэтановый фрагмент, связывающий фосфорилалкан(алкен)овые группировки. Преимущественное образование одного из этих соединений может быть достигнуто изменением соотношения исходных реагентов.

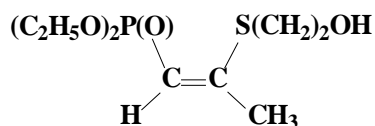
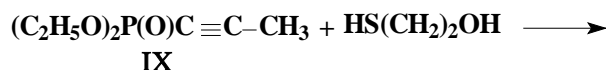
В отличие от дитиола меркаптоэтанол обладает двумя различными нуклеофильными реакционными центрами, обуславливая потенциальную возможность образования продуктов присоединения с участием каждого из этих центров. Взаимодействие алленилфосфоната с меркаптоэтанолом приводит к образованию единственного продукта регио- и хемоселективного присоединения с атакой только сульфгидрильным концом нуклеофила $\pi_{1,2}$ -кратной связи кумулена.



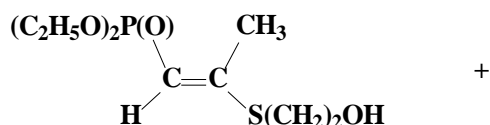
Региоселективность процесса присоединения меркаптоэтанола с ориентацией тиоорганической группы к β-углеродному атому кратной связи, активированной фосфорильной группой, сохраняется и при взаимодействии меркаптоэтанола с винилфосфонатом. И в этом случае образуется также единственный продукт.



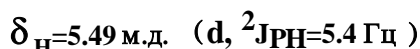
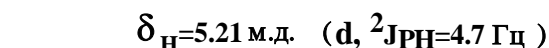
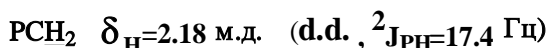
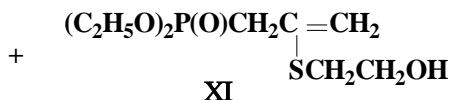
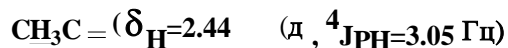
Реакция диэтилового эфира пропинилфосфоновой кислоты с меркаптоэтанолом приводит к образованию аддукта, представляющего собой смесь цис- и транс-изомеров, причём транс-соединения образуется в два раза больше. Кроме того, спектрально зафиксировано присутствие небольшого количества продукта (XI), к которому приводит, по-видимому, частичная изомеризация первоначально образовавшегося аддукта (X).



X- ЦИС



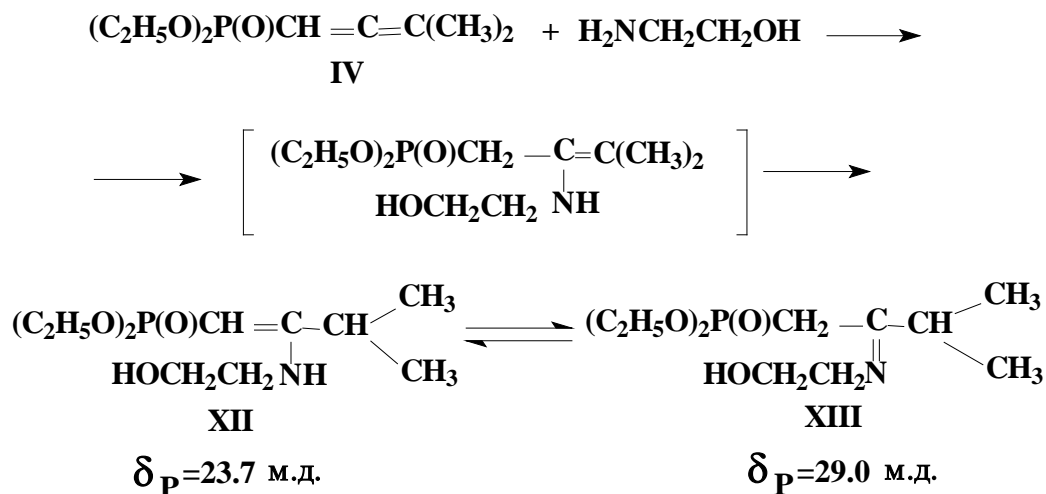
X- ТРАНС



Таким образом, на основе реакций 2-меркаптоэтанола с ненасыщенными производными кислот четырёхкоординированного фосфора разработан эффективный метод региоселективного синтеза новых ФОС, функционализированных β-гидрокситиоорганическими группировками. Наличие гидроксильного фрагмента в

молекуле открывает возможность получения солевых структур, обладающих хорошей растворимостью в водной среде, что важно для биологически активных веществ.

Замена сульфгидрильной группы в меркаптоэтаноле на аминогруппу привела к получению неожиданных по структуре продуктов присоединения к алленилфосфонату (IV).



Методом рентгено-структурного анализа для кристаллического аддукта была установлена структура (XII) (рис. 1, 2). Мы полагаем, что его образование происходит в результате изомеризации первоначально получающегося продукта присоединения аминоэтанола по 1,2-кратной связи кумулена.

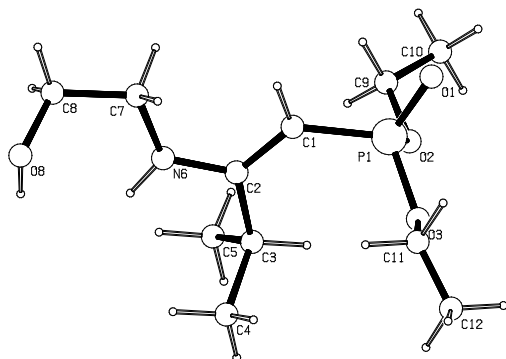


Рис. 1. Молекулярная структура соединения (XII).

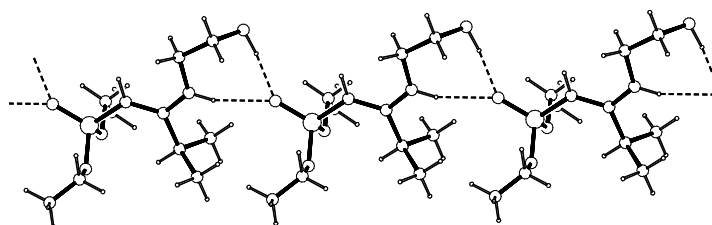
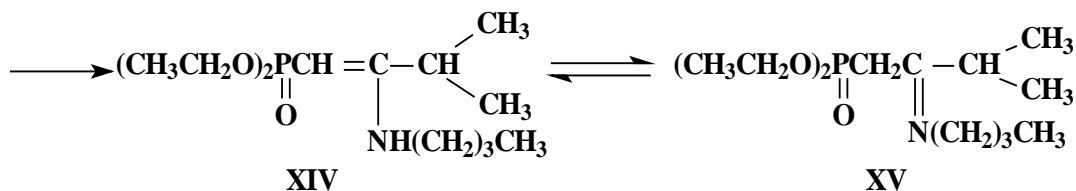
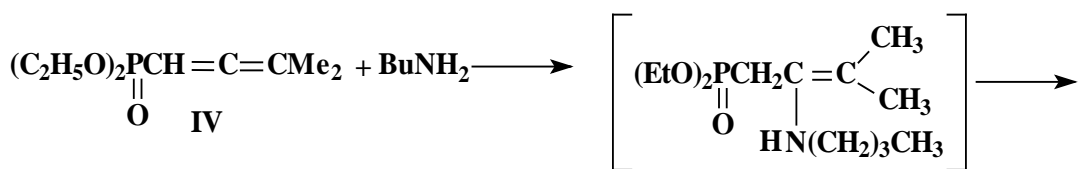


Рис. 2. Водородные связи в кристалле соединения (XII).

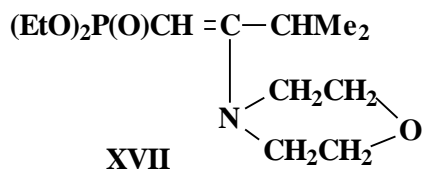
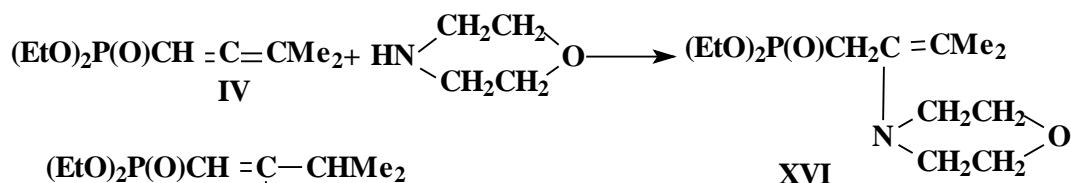
Методами спектроскопии ЯМР ^1H и ^{31}P было установлено, что енамин (XII) в растворе бензола, толуола или хлороформа находится в таутомерном равновесии с иминной формой (XIII).

Образование двух продуктов присоединения енаминной (XIV) и иминной (XV) структуры отмечено нами и при взаимодействии алленилфосфоната с бутиламином.

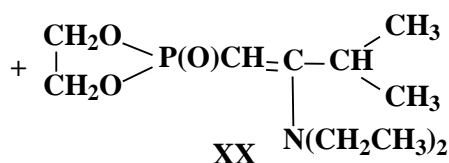
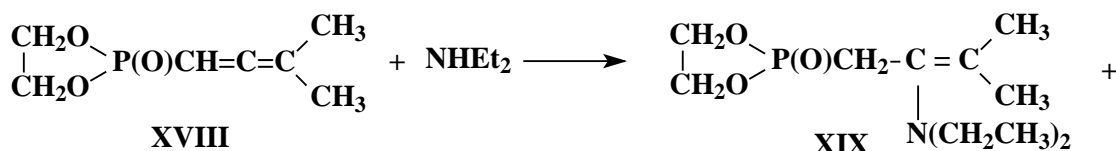
 $\delta_p = 27.4 \text{ м.д.}$ $\delta_p = 30.3 \text{ м.д.}$
$$\text{PCH} = \delta_{\text{H}} = 3.73 \text{ м.д. (d, } ^2J_{\text{PH}} = 10.2 \text{ Гц)}$$

PCH₂ δ_H=2.89 м.д. (d, ²J_{PH}=23.5 Гц)

Следует отметить, что взаимодействие вторичных аминов на примере морфолина и диэтиламина с алленилфосфонатами позволяет выделить продукты присоединения по 1,2-кратной связи с ориентацией аминоорганильной группы на центральный углерод кумулена, а также продукт их изомеризации.



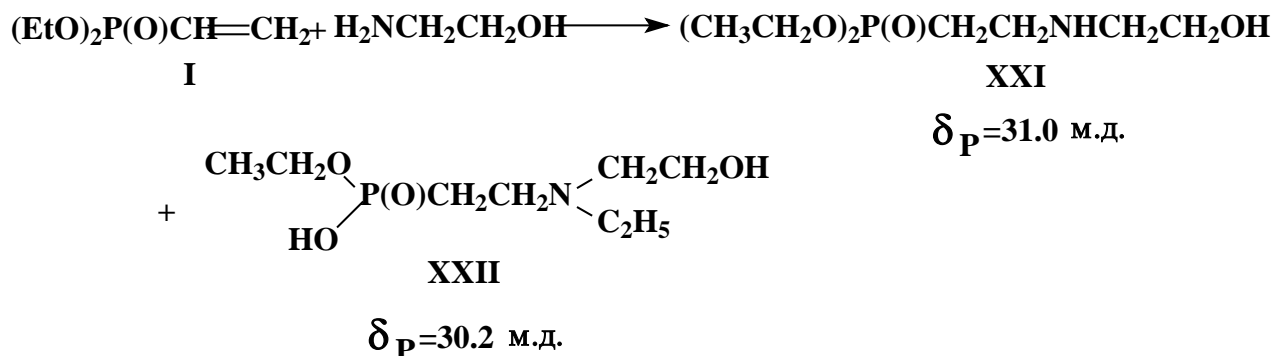
PCH₂ δ_H=3.07 м.д. (d, ²J_{PH}=22.8 Гц)

$$\text{—C—CH}_3 \quad \delta_{\text{H}}=1.76 \text{ м.д. (d, } {}^2J_{\text{PH}}=5.6 \text{ Гц)}$$
$$\text{—C—CH}_3 \quad \delta_{\text{H}}=1.67 \quad \text{м.д.} \quad (\text{d}, {}^2J_{\text{PH}}=5.0 \text{ Гц})$$
$$\text{PCH}=\delta_{\text{H}}=3.83 \text{ м.д. (d, } ^2J_{\text{PH}}=11.2 \text{ Гц)}$$

$$\delta_p = 23.7 \text{ м.д.}$$

PCH_2 $\delta_{\text{H}}=2.8$ м.д. (d, $^2J_{\text{PH}}=21.1$ Гц)

$$=C \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \quad \delta_H = 1.74 \text{ м.д. (q, } ^2J_{PH} = 6.3 \text{ Гц)}$$
 $\delta_p = 29.0$ м.д.
$$\text{PCH= } \delta_{\text{H}}=3.6 \text{ м.д. (d, } ^2J_{\text{PH}}=8.7 \text{ Гц)}$$

Взаимодействие аминоэтанола с винилфосфонатом также приводит к образованию двух аддуктов: наряду с ожидаемым продуктом присоединения с ориентацией аминоорганической группы относительно β -углерода кратной связи, отмечено образование моноэфира (XXII):



Мы полагаем, что моноэфир получается вследствие дезалкилирования аминогруппой этоксильного радикала фосфорильного фрагмента.

Для расширения круга функционализированных соединений, обладающих потенциальной биологической активностью и получения их спектральных характеристик, нами был синтезирован ряд β -аминофосфонатов на основе реакций винилфосфонатов с аминами, большинство из которых нами получены впервые. Физические характеристики β -аминофосфонатов приведены в таблице 1.

Таблица 1.

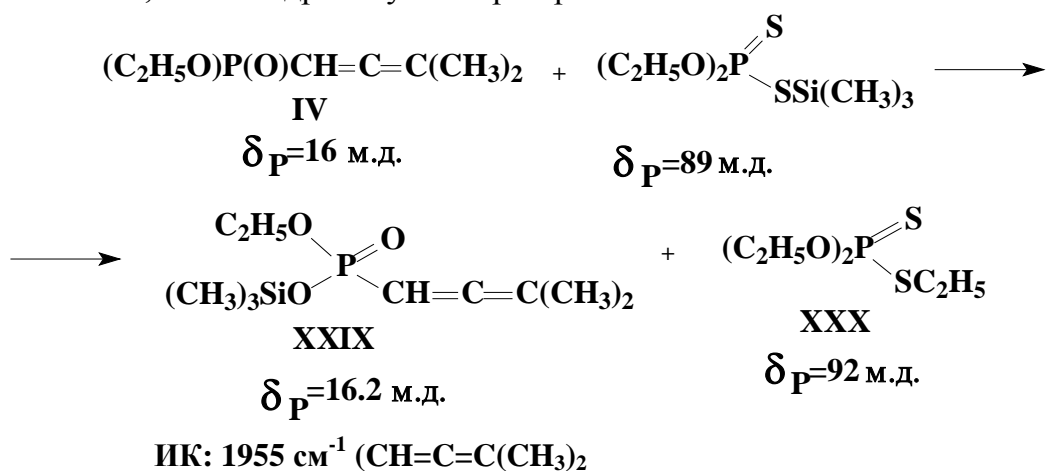
 β -Аминофосфонаты.

№	Соединение	δ_{P} , м.д.	n_{D}^{20}	T_{k} °C (мм)
XXIII	$(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	26.8	1.4400	72 (0.8)
XXIV	$(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \\ \diagdown \end{array}$	29.8	1.4640	97 (0.8)
XXV	$(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NHBu}$	31.3	1.4422	86 (0.8)
XXVI	$(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \text{Bu} \\ \text{Oct} \end{array}$	32.0	1.4504	168 (0.8)
XXVII	$(\text{iPrO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	29.6	1.4414	69 (0.5)
XXVIII	$(\text{BuO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	32.2	1.4456	92 (0.7)

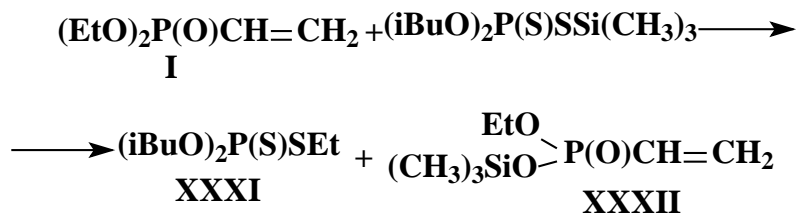
Таким образом, винил- и 3,3-диметилаллилфосфонаты присоединяют аминоэтанол, первичные и вторичные амины с ориентацией аминогруппы к β -

углеродному атому кратной связи, активированной фосфорильной группой. Далее в зависимости от характера азотсодержащего реагента первоначально образовавшийся аддукт подвергается различным превращениям.

С целью получения новых функционализированных фосфорорганических соединений нами было изучено взаимодействие алленилфосфоната с О,О-диэтил-S-триметилсилилдитиофосфатом. Ранее было установлено, что триметилсилиловые эфиры дитиокислот фосфора легко присоединяются по гетероатомным кратным связям различных непредельных систем, в том числе гетерокумуленов – изоцианатов, сульфениламинов, карбодиимидов. Нами изучено взаимодействие силилдитиофосфата с соединением, содержащим чисто углеродную кумуленовую систему. В результате реакции получены триэтилдитиофосфат и О-этил-О-триметилсилиловый эфир бутadiенфосфоновой кислоты, образующиеся в результате дезалкилирования этоксильного фрагмента алленилфосфоната силилдитиофосфатом. Соединение (XXIX) очень нестабильно, легко гидролизуеться при хранении.



Взаимодействие винилфосфоната с силилдитиофосфатом протекает аналогично.



2. 2Н-1,2,3-Диазафосфолы в реакциях с бифункциональными нуклеофильными реагентами.

Известно, что соединения двухкоординированного атома фосфора, содержащие Р=С связь, вступают во многие реакции, характерные для π-систем, проявляя однако специфику, обусловленную участием в образовании кратной связи трёхвалентного атома фосфора с его неподелённой электронной парой. Представлялось интересным выявить общие закономерности и/или отличия в реакционной способности чисто углеродных π-систем и гетероатомной Р=С связи в реакциях с бифункциональными нуклеофилами.

Нами изучено взаимодействие относительно стабильного гетероциклического производного двухкоординированного фосфора, содержащего $\lambda^3\delta^2$ P=C связь, - ацетилдизафосфола (XXXIII) с рацемическим 2,3-бутандиолом. Использование метода динамической низкотемпературной съёмки спектров ЯМР ^{31}P реакционной смеси дизафосфола и диола позволило установить, что уже при -50°C в спектре наряду с сигналом 237 м.д., характерным для ядра двухкоординированного фосфора в исходном дизафосфоле, появляются сигналы в области 110 – 114 м.д., соответствующие химическому сдвигу ядра атома трёхкоординированного фосфора, замещённого алкоксильной группой в дизафосфолене (XXXIV), и сигналы с δ_{P} -33.3 м.д. ($^1J_{\text{PH}}=808$ Гц) и δ_{P} -40.2 м.д. ($^1J_{\text{PH}}=731$ Гц), свидетельствующие об образовании гидроспирофосфоранов (XXXV).

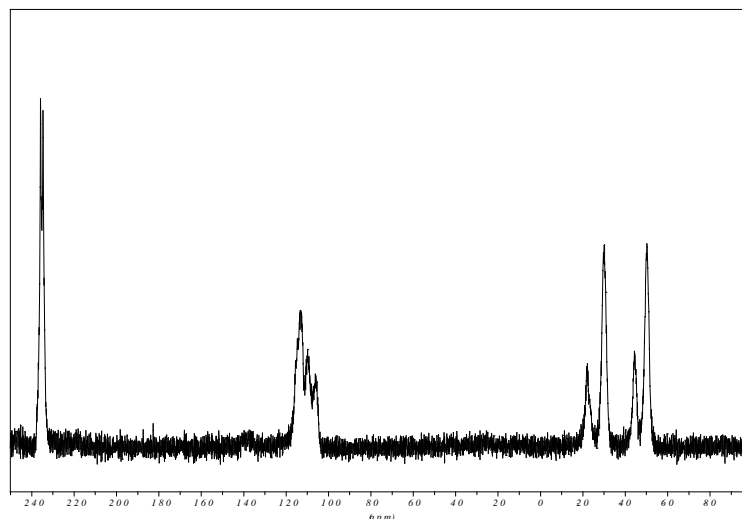
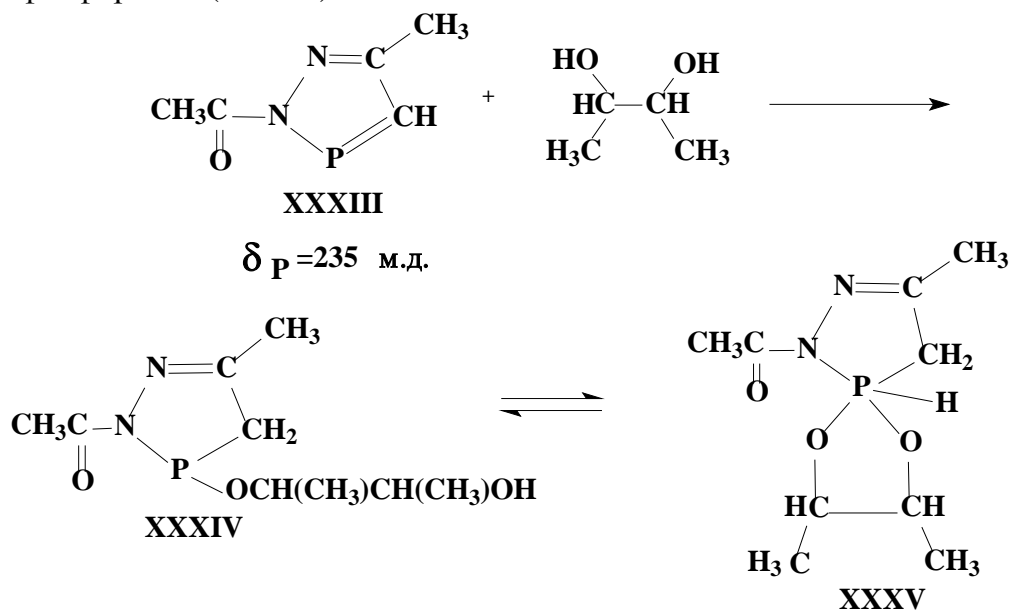
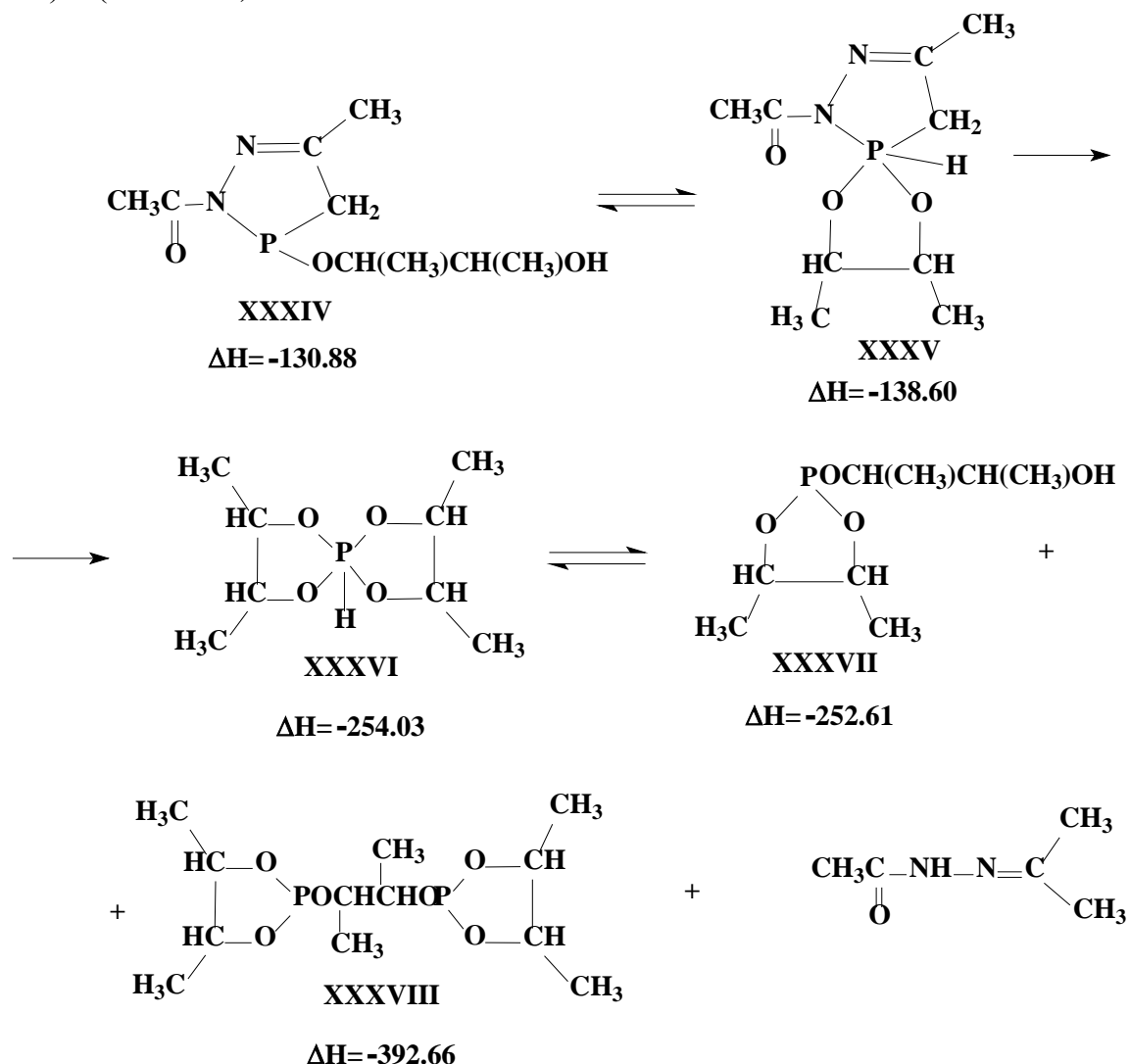


Рисунок 3. Спектр ЯМР ^{31}P реакционной смеси ацетилдизафосфола и 2,3-бутандиола при -50°C (CH_2Cl_2).

Одновременное появление в спектре реакционной смеси сигналов, свидетельствующих о присутствии фосфолена и фосфорана, обусловлено наличием таутомерного равновесия между соединениями трёх- и пятикоординированного фосфора.

Запись спектра при $+30^\circ\text{C}$ свидетельствует о полном исчезновении приведённых выше сигналов и появлении новых интенсивных сигналов с $\delta_{\text{P}} = -31$ - -32 м.д. ($^1J_{\text{PH}} = 791$ и 825

Гц), характерных для ядра пентакоординированного атома фосфора в гидроспиротетраоксафосфоране (XXXVI), и сигналов с химическими сдвигами δ_P 136 – 147 м.д., характерных для производных трёхкоординированного фосфора в фосфитах (XXXVII) и (XXXVIII).



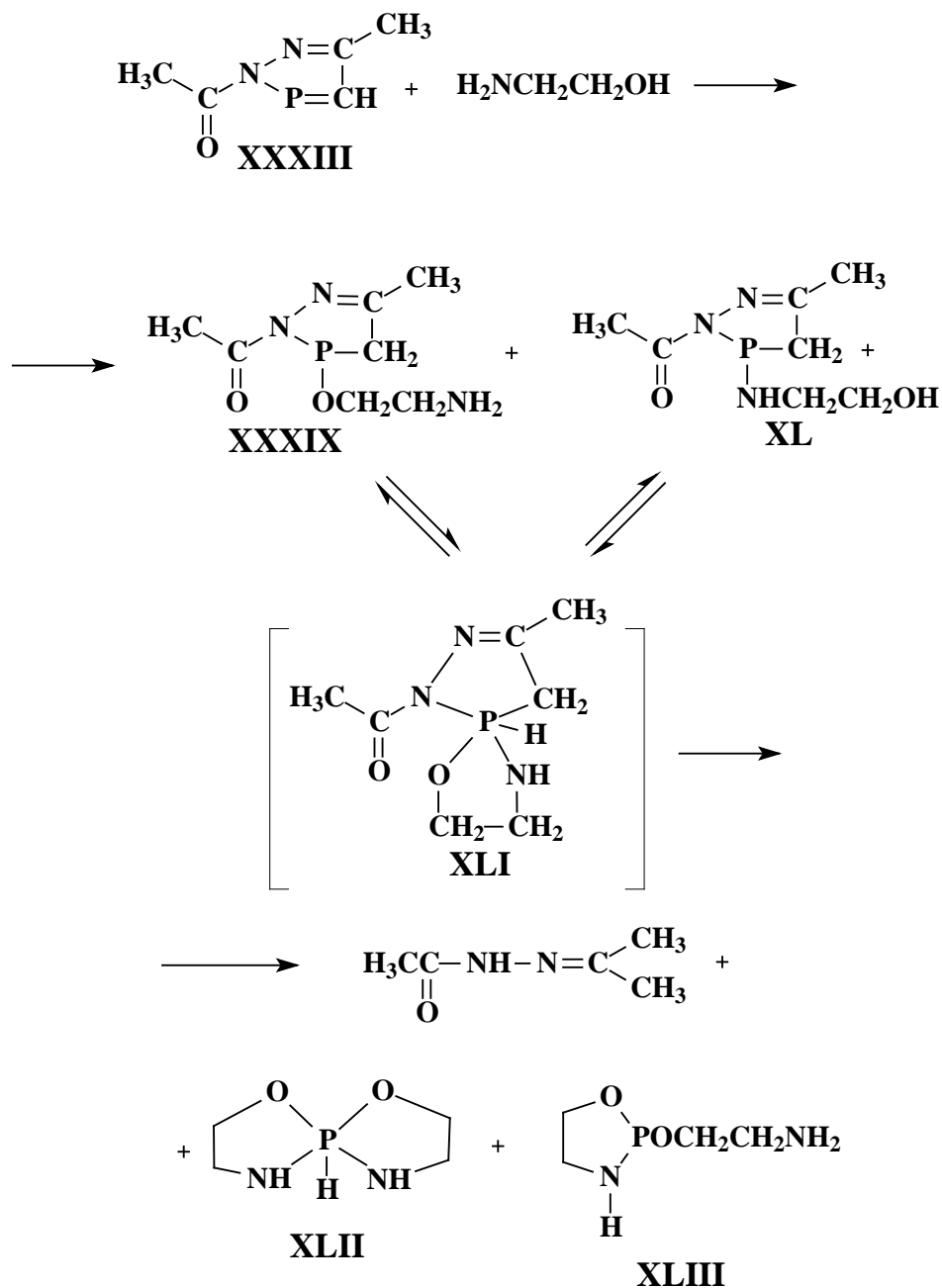
Использование нами бензола в качестве растворителя позволило выделить хорошо сформированные кристаллы ацетилгидразона ацетона, строение которого было установлено методами рентгено-структурного анализа и ЯМР 1H .

Образование соединений (XXXVI – XXXVIII) подтверждено методами ЯМР 1H , ^{31}P и масс-спектропии.

Наблюдаемые нами экспериментально превращения подтверждены расчётами значений теплот образования продуктов, проведёнными в рамках полуэмпирического квантово-химического метода MNDO (PM3) к.х.н. Хусаиновым М.А. (на схеме представлены значения ΔH ккал/моль).

Таким образом, нами впервые установлено, что получающиеся при взаимодействии бутандиола и диазафосфола смешанный спирогидрофосфоран и диазафосфолен, замещённый при атоме фосфора алкоксильной группой, нестабильны и подвергаются фрагментации с отщеплением ацетилгидразона ацетона и образованием симметричного гидроспиротетраоксафосфорана (XXXVI), β -гидроксифосфита (XXXVII) и симметричного бисфосфита (XXXVIII).

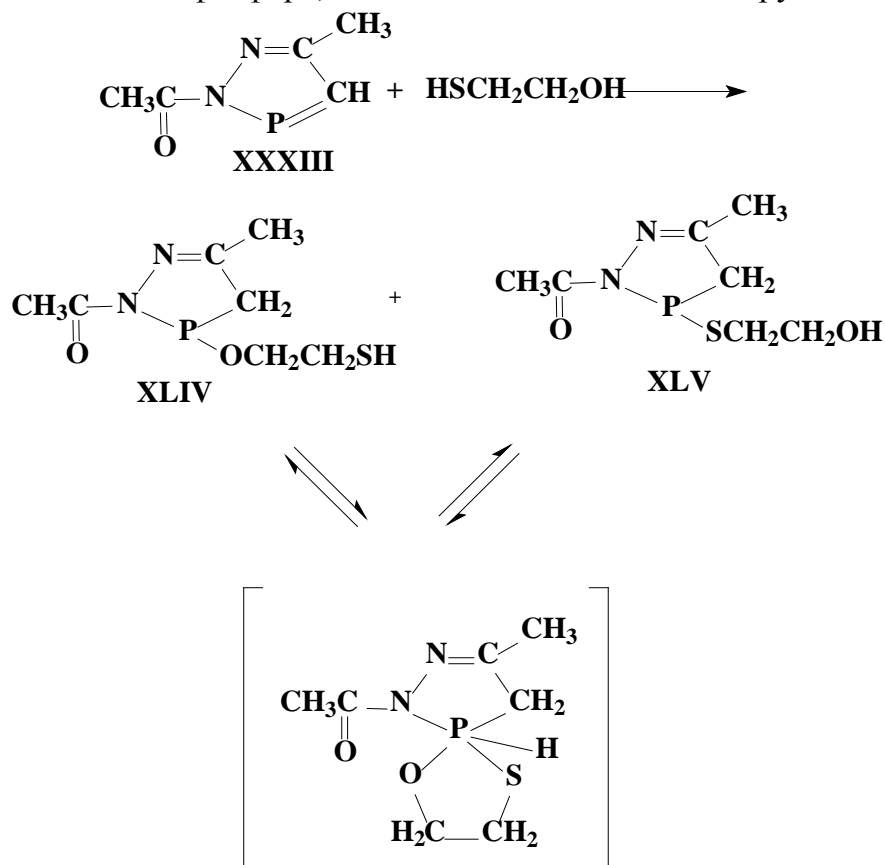
Исходя из полученных результатов, можно было ожидать, что замена одной гидроксильной группы в диоле на аминогруппу также приведёт к образованию симметричного фосфорана с атомами азота и кислорода в циклах и соответствующего ему фосfolана.



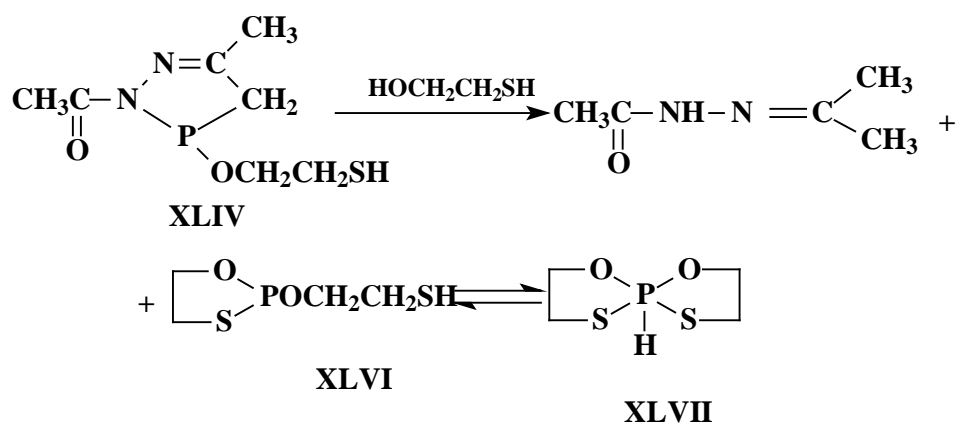
Методом ЯМР ^{31}P установлено преимущественное образование диазафосфолена (XXXIX), содержащего β -аминоэтоксильный заместитель у атома трёхвалентного фосфора, химический сдвиг которого составляет 110 м.д. Однако присоединение аминоэтанола по $\text{P}=\text{C}$ связи не имеет хемоселективного характера, и наряду с диазафосфоленом (XXXIX) наблюдается образование диазафосфолена (XL), о чём свидетельствует появление менее интенсивного сигнала с δ_{P} 57 м.д. Малоинтенсивный сигнал с δ_{P} -57 м.д. ($^1J_{\text{PH}}=705$ Гц) свидетельствуют об образовании смешанного фосфорана (XLI). При выдерживании реакционной смеси в течение недели при комнатной температуре происходит фрагментация аддуктов с образованием ацетилгидразона ацетона, симметричного спирогидрофосфорана (XLII) (δ_{P} -52 м.д.

($^1J_{\text{PH}}=737$ Гц)), содержащего атомы азота и кислорода в циклах и соответствующего фосфола (XLIII) (δ_{P} 140 м.д.).

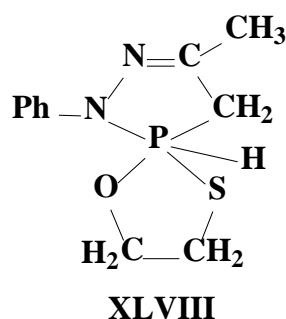
Представляло интерес проследить, как будет влиять замена аминогруппы в аминоэтаноле меркаптогруппой на синтетический результат взаимодействия диазафосфола с бифункциональным нуклеофилом. Реакция ацетилдиазафосфола с меркаптоэтанолом протекает с первоначальным присоединением гидроксильной группы меркаптоэтанола к $\text{P}=\text{C}$ связи, о чём свидетельствует появление при -30°C в спектре ЯМР ^{31}P реакционной смеси сигнала δ_{P} 113 м.д., характерного для диазафосфола (XLIV), содержащего атом фосфора, замещённый алкоксильной группой.



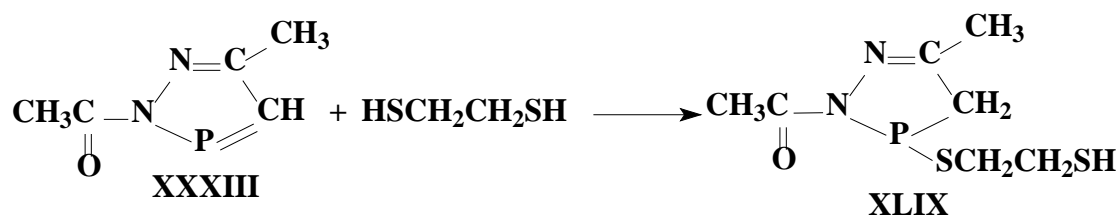
Дальнейшее повышение температуры ведёт к уменьшению сигнала диазафосфола (XXXIII), увеличению интенсивности сигнала диазафосфола (XLIV) и появлению сигнала δ_{P} 75 м.д., характерного для диазафосфола (XLV), содержащего атом фосфора, замещённый тиоорганической группой. С течением времени сигнал δ_{P} 113 м.д. практически исчезает, остаётся только сигнал δ_{P} 75 м.д., что свидетельствует о большей стабильности диазафосфола (XLV). В качестве альтернативного варианта объяснения снижения содержания диазафосфола (XLIV) в реакционной смеси можно было предположить, что 3-(β -меркапто)этокси-1,2,3-диазафосфолен при комнатной температуре подобно его β -гидрокси-аналогу (XXXIV) подвергается фрагментации с отщеплением гидразона ацетона. В этом случае следовало ожидать образования таутомерной смеси фосфита (XLVI) и симметричного гидроспирофосфорана (XLVII):



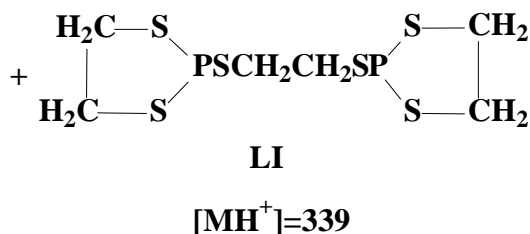
Однако при взаимодействии ацетилдиазафосфола и меркаптоэтанола образование гидроспирофосфоранов не было отмечено. Вместе с тем, при использовании в реакции фенилдиазафосфола нам удалось зафиксировать сигнал δ_{P} -41.2 м.д., свидетельствующий об образовании гидроспирофосфорана (XLVIII).



В отличие от реакции с диолом и меркаптоэтанолам, взаимодействие с этандитиолом протекает менее энергично. При -50°C реакция ещё не идёт. При повышении температуры до -30°C наряду с сигналом исходного диазафосфола появляется сигнал небольшой интенсивности δ_{P} 74 м.д., относящийся к ядру трёхвалентного атома фосфора, замещённому тиоорганической группой в диазафосфолена (XLIX).



Дальнейшее повышение температуры до $+20^\circ\text{C}$ ведёт к росту интенсивности сигнала диазафосфолена и уменьшению сигнала диазафосфола. Со временем в реакционной смеси образуется нерастворимый порошкообразный продукт. На основании анализа значений пиков молекулярных ионов в масс-спектрах химической ионизации продукта было предположено образование следующих соединений:

$$\begin{array}{ccc} \longrightarrow \text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)_2 & + & \begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-\text{S} \\ | \quad \diagup \\ \text{H}_2\text{C}-\text{S} \end{array} \text{PSCH}_2\text{CH}_2\text{SH} + \\ \text{[MH}^+\text{]}=115 & & \text{L} \\ & & \text{[MH}^+\text{]}=217 \end{array}$$


Сопоставление реакционной способности $P=C$ и $C=C$ связей в реакциях присоединения к ним бифункциональных нуклеофилов свидетельствует о большей активности $P=C$ связи по сравнению с углеродной π -сиситемой: так, аддукты 2Н-1,2,3-диазафосфолов с этандитиолом образуются уже при $-30^{\circ}C$, в то же время для присоединения дитиола к винилфосфонату необходимо введение катализатора и нагревание реакционной смеси.

В результате проведённых исследований разработаны удобные методы синтеза функционализированных фосфорорганических производных. Испытания, проведённые совместно со Всероссийским научно-исследовательским институтом химических средств защиты растений позволили установить, что некоторые из полученных соединений проявляют селективную афидицидную активность, близкую по эффективности к действию эталона – карбофоса (таблица 2).

Таблица 2.

Результаты испытаний соединений на инсектицидную и акарицидную активность*.

Соединения	Конц. % по д.в.	Гибель, %		СК ₅₀ , % по д.в. для тли
		тля	клещ	
$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2-\underset{\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SH}}{\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2}$	0.1	100	0	0.008
$\left[(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2-\underset{\text{SCH}_2}{\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2}\right]_2$	0.1	90	0	0.074
$(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2-\underset{\text{SC}_3\text{H}_7}{\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2}$	0.1	0	0	-
Эталон карбофос, 50% к.э.	0.1	100	-	0.002
Контроль	-	0	0	-

* Испытания проведены в НИИ химических средств защиты растений (г. Москва).

Выявлена бактерицидная активность соединений № VII, VIII, XXIII – XXV, XXVII по отношению к штаммам золотистого стафилококка, кишечной и синегнойной палочкам (таблица 3).

Таблица 3.

Результаты испытаний соединений на бактерицидную активность*.

№	Соединение	ε _C	P _a	δ _{a45}	δ _{a47}	δ _{a52}
VII	$(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2-\underset{\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OH}}{\text{C}=\text{CMe}_2}$	- устойчив.	+/- умер. чувств.	+	+	+
VIII	$(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	+	+	+	+	-
XXIII	$(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2$	+	+	+	+	+
XXIV	$(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{array}$	+	-	+/-	+	+

XXV	$(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NBu}$	+	+	+	+	-
XXVII	$(\text{iPrO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2$	+	+	+	+	+

* Испытания проведены в Научно-исследовательском институте микробиологии.

ε_{C} – кишечная палочка;

P_{a} – синегнойная палочка;

δ_{a} – золотистый стафилококк.

Данные таблиц 2 и 3 свидетельствуют о том, что полученные нами полифункциональные соединения являются перспективными в плане изучения их биологической активности.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Получен широкий круг потенциально биологически активных функционализированных фосфорорганических алкенов и алканов на основе реакций присоединения бифункциональных нуклеофильных реагентов к ненасыщенным фосфорилированным соединениям.
2. Впервые исследованы реакции винил-, алленил- и пропинилфосфонатов с 1,2-этандитиолом, позволившие разработать простой и удобный метод синтеза функционализированных фосфорорганических соединений, содержащих β -меркаптотиоорганическую группу или дитиоэтановый фрагмент, симметрично связывающий фосфорилалкан(алкен)овые группировки.
3. Установлено, что сульфгидрильная группа 2-меркаптоэтанола региоселективно присоединяется к кратным связям ненасыщенных производных кислот четырёхкоординированного фосфора с образованием новых соединений, содержащих в своём составе β -гидрокситиоэтильную и фосфорильную группы.
4. Присоединение первичных и вторичных аминов и аминоэтанола к винил- и алленилфосфонатам происходит с ориентацией аминоорганической группы к β -углеродному атому кратной связи, активированной фосфорильной группой. Далее в зависимости от строения азотсодержащего нуклеофильного реагента первоначально образовавшийся аддукт подвергается различным превращениям.
5. Взаимодействие О,О-диалкил-S-триметилсилдидитиофосфатов с винил- и алленилфосфонатами протекает с дезалкилированием фосфорильного фрагмента неопределённого субстрата.
6. Взаимодействие 2Н-1,2,3-диазафосфолов и 2,3-бутандиола происходит как нуклеофильное 1,2-присоединение диола по $\text{P}=\text{C}$ связи с региоселективной атакой оксиорганической группы на атом двухкоординированного фосфора, сопровождающейся повышением его координации. Впервые установлено, что образующиеся при этом несимметричный гидроспирофосфоран и диазафосфолен, содержащий атом P^{III} , замещённый OR-группой, нестабильны и подвергаются фрагментации с отщеплением ацетилгидразона ацетона, симметричного гидроспиротетраоксафосфорана, β -гидроксифосфита и симметричного бисфосфита.
7. Установлено, что при взаимодействии 2Н-1,2,3-диазафосфолов с 2-амино- и 2-меркаптоэтанолами происходит предпочтительная атака связи $\text{P}=\text{C}$ «гидроксильным концом» бифункционального нуклеофила с региоселективной ориентацией протона к

атому углерода кратной связи. Последующая атака связи $P=C$ амино- или меркаптогруппами нуклеофилов приводит к появлению изомерных аддуктов. Стабильность образующихся аддуктов определяется природой гетероатома (O, N, S), входящего в нуклеофильный реакционный центр.

8. Выявлено селективное афидицидное действие аддуктов 1,2-этандитиола и алленилфосфоната, близкое по эффективности к действию эталона (карбофос). Установлена бактерицидная активность относительно кишечной палочки, синегнойной палочки и штаммов золотистого стафилококка ряда впервые полученных β -аминофосфонатов и продуктов присоединения меркаптоэтанола к винил- и 3,3-диметилалленилфосфонатам

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ ИЗЛОЖЕНО В СЛЕДУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЯХ:

1. Khusainova N.G. New Reactions of 2H-1,2,3-diazaphosphole / N.G. Khusainova, G.R. Garipova, O.A. Mostovaya, R.A. Cherkasov // Тезисы 13 –ой Междунар. Конф. по химии соединений фосфора(ИССРС-ХІІІ), С.-Петербург, 2002. - С. 83.
2. Khusainova N.G. Thioles in the reactions with unsaturated organophosphorus compounds / N.G. Khusainova, O.A. Mostovaya, G.R. Garipova, E.A. Berdnikov, R.A. Cherkasov // Abstr. of XXth Intern. Sympos. on the Organic Chem. of Sulfur, Flagstaff, USA, 2002. – PM 12.
3. Khusainova N.G. Reactions of 2H-1,2,3-diazaphospholes- two-coordinated phosphorus derivatives- with mercaptoethanol / N.G. Khusainova, O.A. Mostovaya, B.A. Rakhmatullin, R.A Cherkasov // Abstr. of Intern.Conf. "New Approaches in Coordination and Organo Metallic Chemistry. Look from 21-th Century", Nizhny Novgorod, 2002. - P. 70.
4. Mostovaya O.A. Interaction of two-coordinated phosphorus derivatives containing $P=C$ bond with mercaptoethanol. / O.A. Mostovaya, N.G. Khusainova, R.A. Cherkasov. // Abstr.of Third Youth School – Conf. on Organic Synthesis (YSCOS-3) "Organic Synthesis in the New Century", St.-Peterburg, 2002. - С. 201.
5. Хусаинова Н.Г. Взаимодействие 1,2-бутадиенилфосфоната с тиолами / Н.Г. Хусаинова, О.А. Мостовая, Е.А. Бердников, Р.А. Черкасов // Изв. АН. Сер. хим. - 2003. - № 4. - С. 979 - 981.
6. Khusainova N. Synthesis of new P- and S-substituted alkenes / N. Khusainova, O. Mostovaya, E. Berdnikov, R. Cherkasov // Abstr. of 13th European Symposium on Organic Chemistry. Cavtat-Dubrovnik, Croatia, 2003. – P2-36.- P. 287.
7. Khusainova N.G. P- and C-functionalization of the unsaturated organophosphorus compounds / N.G. Khusainova, O.A. Mostovaya, D.V. Kulikov, R.A. Cherkasov // Abstr. of Intern. Conf. "Modern trends in organometallic and catalytic chemistry", Moscow, 2003. - P. 85.
8. Мостовая О.А. Синтез новых полифункциональных алкенов, содержащих фосфор- и сераорганические заместители / О.А. Мостовая, Н.Г. Хусаинова, Е.А. Бердников, Р.А. Черкасов // Тезисы докл. III Научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов НОЦ КГУ «Материалы и технологии XXI века», Казань, 2003. - С. 61.
9. Хусаинова Н.Г. Синтез новых 3-замещенных 1,2,3-диазафосфоленов / Н.Г. Хусаинова, О.А. Мостовая, Г.Р. Гарипова, Р.А. Черкасов, А.Н. Пудовик // Тезисы докл. XVII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. Достижения и перспективы хим. науки, Казань, 2003. - С. 379.

10. Хусаинова Н.Г. Взаимодействие силилдитиофосфатов с 3-метил-1,2-бутадиенилфосфонатом / Н.Г. Хусаинова, О.А. Мостовая, И.С. Низамов, Р.А. Черкасов // Журн. Орг. Химии. – 2004. - Т. 40, № 4. - С. 609-610.
11. Khusainova N.G. The interaction of cycle two-coordinate phosphorus derivatives with bifunctional nucleophilic reagents / N.G. Khusainova, O.A. Mostovaya, G.R. Garipova, R.A. Cherkasov // Abstr. of Intern. Conf. "Modern trends in organoelement and polymer chemistry", Moscow, 2004. - P. 43.
12. Khusainova N.G. 2-Acetyl-5-methyl-2H-1,2,3-diazaphosphole in reaction with butan-2,3-diol / N.G. Khusainova, O.A. Mostovaya, N.M. Azancheev, R.A. Cherkasov // Abstr. of 16th Intern. Conf. on Phosphorus Chemistry (ICPC 2004), Birmingham, UK, 2004. – PS1-049. - P. 108.
13. Khusainova N.G. Synthesis of functionalized alkenes and alkanes on the base of unsaturated organophosphorus compounds / N.G. Khusainova, O.A. Mostovaya, E.A. Berdnikov, G.R. Garipova, R.A. Cherkasov // Abstr. of 16th Intern. Conf. on Phosphorus Chemistry (ICPC 2004), Birmingham, UK, 2004. – PS1-050. - P. 108.
14. Мостовая О.А. Взаимодействие циклических производных двухкоординированного фосфора с бинуклеофильными реагентами / О.А. Мостовая, Г.Р. Гарипова, Н.Г. Хусаинова, Р.А. Черкасов // Тезисы докл. IV Научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов НОЦ КГУ «Материалы и технологии XXI века», Казань, 2004. - С. 56.
15. Khusainova N.G. The reaction of 2-acetyl-5-methyl-2H-1,2,3-diazaphosphole with butan-2,3-diol / N.G. Khusainova, O.A. Mostovaya, N.M. Azancheev, I.A. Litvinov, D.B. Krivolapov, R.A. Cherkasov // Mend. Comm. – 2004. - № 5. - P. 212 – 214.
16. Хусаинова Н.Г. Реакции 1,2-эандитиола и 2-меркаптоэтанола с ненасыщенными производными кислот четырехкоординированного фосфора / Н.Г. Хусаинова, О.А. Мостовая, Е.А. Бердников, Ю.Я. Ефремов, Д.Р. Шарафутдинова, Р.А. Черкасов // Изв. АН. Сер. хим. - 2004. - №. 10. - С.